

JSME OHROŽENI PANDEMIÍ CHŘIPKY?

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Referenční laboratoř pro chřipku, Státní zdravotní ústav, Praha

Společnost byla, je a bude trvale ohrožena různými virovými infekcemi. Příkladem překonání druhové bariéry spojené s šířením zcela nového viru, který měl všechny vlastnosti pandemického patogenu, představuje SARS coronavirus. Chřipkový virus vzhledem ke své plastičnosti a zvířecímu rezervoáru umožňuje vznik nových variant, které jsou v 10–50letých intervalech příčinou chřipkových pandemií. Na podkladě zkušeností ze 3 pandemií ve 20. století se vytváří pod záštitou Světové zdravotnické organizace pandemické plány, které pomohou zmírnit dopad této výjimečné situace na společnost.

Klíčová slova: chřipkový virus, epidemie, pandemie, ptačí chřipka.

Med. Pro Praxi 2008; 5(2): 60–61

Úvod

Viry jako velmi staré formy života, jejichž původ je stále předmětem výzkumu evoluční biologie, doprovází lidstvo od nepaměti – onemocnění virového původu jsou a nepochybně i budou stálou součástí našeho života. Viry mají poměrně jednoduchou strukturu a uspořádání, jež se však často vyznačuje genetickou nestabilitou a pravděpodobnost vzniku různě závažných mutací není zanedbatelná. Závažnost virových infekcí by neměla být posuzována jen z hlediska vlastní patogenity viru, ale též z hlediska populace, v níž se šíří, respektive která je tím či oním patogenem exponována. Je známo, že zavlečení některých chorob konquistadorů na území dnešní Ameriky (pravé neštovice, spalničky, chřipka, příušnice, z bakteriálních infekcí pak především tyfus a záškrt) mělo pro původní obyvatelstvo fatální následky. S žádnou z těchto infekcí se domorodá populace do té doby neseptkala, vnímavost byla všeobecná, během krátké doby onemocnělo enormní množství osob, což de facto způsobilo organizační i sociální kolaps řady společenstev a spolu s dalšími vlivy vedlo k drastickému poklesu tamní populace (1). Pro Evropu, z níž kolonizátoři přišli, byly však všechny zmíněné choroby v podstatě endemickými a odolnost vůči jejím vyvolavatelům byla tedy mnohonásobně vyšší, než tomu bylo u domorodé populace americké. Další důležité hledisko, které ovlivňuje šíření virů, je i změna v prostředí (ekosystému), eventuálně změna vektoru, který se na šíření infekce podílí. Rozsáhlá zavodňování především v jihovýchodní Asii vytvořila nové oblasti pro výskyt komárů a došlo k expanzi viru způsobujícího Japonskou encefalitidu. „Import“ viru West Nile leteckou dopravou a infikovanými komáry do New Yorku a jeho další expanze prostřednictvím komárů *Culex* podmiňuje rozšíření této infekce prakticky v celé severní Americe. V USA bylo od roku 1999 infikováno zhruba 15 000 osob, z nichž 500 infekcí podlehl.

Nepromyšlené zásahy do ekosystémů, vzrůstající chov domácích mazlíčků všeho druhu, expandující chov domácích užitkových zvířat, různé

gurmánské excesy často související s místními kulturními tradicemi, trhy s živými zvířaty a jejich pašování, to vše zvyšuje pravděpodobnost, že některý dosud neznámý či níže patogenní virus překoná druhovou bariéru a může se stát velmi rychle se šířícím patogenem pandemického charakteru. Typickým příkladem byl koncem roku 2002 a v první polovině roku 2003 SARS coronavirus a do určité míry to platí i pro virus ptačí chřipky H5N1. Nové patogenní varianty samozřejmě mohou vzniknout a také často vznikají genetickými změnami nepatogenních či níže patogenních forem jak lidských, tak zvířecích virů.

Tento úvod je sice poněkud dlouhý a s tématem zdánlivě málo související, nicméně chřipka je v současnosti vlastně jedinou virovou infekcí, jež se právě díky genetické labilitě vyvolávajícího viru a enormnímu rezervoáru dalších subtypů v miliardové populaci migrujících vodních ptáků vyskytuje jak v epidemické, tak i v pandemické formě.

Chřipka

Postihuje lidstvo odpradáva. První popis klinických příznaků a záznamy o epidemii pochází již z roku 412 před Kristem od Hippocrata. Existují názory, že údajná morová rána, která postihla Athény během Peloponéské války, byla ve skutečnosti chřipkovou epidemií. Název chřipka – „influenza“ se poprvé objevil v Itálii v 15. století, kde byl vznik infekce přisuzován vlivu hvězd (*Influence* = *influenza*). Pozdější italská autoři nazývali chřipku „*influenza di freddo*“ (předpokládali se vliv chladu na vznik onemocnění). Britové zavedli totéž označení během epidemie v letech 1742–1743 a shodou okolností Francouzi začali nazývat tuto nemoc *La grippe*.

Původce chřipky „lidské“ i „ptačí“ je **chřipkový virus**. Chřipkové viry patří do čeledi *Orthomyxoviridae* a dělí se na typ A, typ B a typ C (tabulka 1).

Pouze virus chřipky typu A má prokazatelný zvířecí rezervoár – a sice mimořádně početnou populaci migrujících vodních ptáků (tabulka 2). V tomto velmi

Tabulka 1. Stručná charakteristika chřipkových virů

Chřipkový virus typu A	Chřipkový virus typu B	Chřipkový virus typu C
16 hemagglutininů	pouze 1 typ	pouze 1 typ
9 neuraminidáz	drift	drift
zvířecí rezervoár	není zvířecí rezervoár	není zvířecí rezervoár
shift, drift	není pandemický potenciál	klinicky mírné projevy
epidemie, pandemie	epidemie	není pandemický potenciál
epidemiologicky i klinicky nejzávažnější		epidemiologicky nejméně závažný

Tabulka 2. Přirození hostitelé viru chřipky typu A

Přirození hostitelé viru chřipky typu A			
hemagglutinin		neuraminidáza	
označení	hostitel	označení	hostitel
H1	člověk, prase, ptáci	N1	člověk, prase, ptáci
H2	člověk, prase, ptáci	N2	člověk, prase, ptáci
H3	člověk, prase, ptáci	N3	ptáci
H4	ptáci	N4	ptáci
H5*	ptáci (člověk)	N5	ptáci
H6	ptáci	N6	ptáci
H7*	ptáci, koně (člověk)	N7	koně, ptáci
H8	ptáci	N8	koně, ptáci
H9	ptáci (člověk)	N9	ptáci
H10-H16	ptáci (H10 výjimečně člověk)		

běžnou sezónní chřipku v současnosti způsobují subtypy H1N1 a H3N2.

*pouze subtypy H5 a H7 se mohou vyskytnout ve vysoce a níže patogenní formě, ostatní subtypy patří mezi níže patogenní

pestrém prostředí se virus chřipky může vyskytovat celkem v 16 subtypech, což je počet daný různými variantami důležitého povrchového antigenu zvaného „hemaglutinin“. Hemaglutinin je zodpovědný za navázání chřipkového viru na povrch vnímavé buňky. Druhý povrchový antigen označený jako „neuraminidáza“ je doposud znám v devíti variantách, má vlastnosti enzymu a jeho hlavní funkcí je uvolnění již hotové virové partikule z postižené buňky vně a též průnik viru přes hlenovou vrstvu na sliznici k další vnímavé buňce. Chřipkový virus má genom složený z osmi volných segmentů virové RNA. Tato vlastnost zároveň s existencí zvířecího rezervoáru s sebou přináší možnost vzájemné výměny některých segmentů při dvojí infekci jedné buňky viry různých subtypů, což může vést ke vzniku epidemiologicky nebezpečných variant. Tento proces zvaný „reassortment“ vysvětluje mechanismus tzv. **antigenního shiftu (zlo- mu)**, který s sebou – z hlediska epidemiologie lidské chřipky – přináší vznik tzv. pandemického kmene čili subtypu nového, s nímž do té doby populace neměla imunologickou zkušenost a vůči němuž existuje všeobecná vnímavost.

Pandemická chřipka: způsobena šířením nového chřipkového viru (nového subtypu), který je důsledkem antigenního shiftu a vůči němuž nejsou v populaci žádné ochranné protilátky. Celosvětové rozšíření je spojeno s velkým excesem nemocnosti i úmrtnosti. Vyvolavatelem je pouze chřipka typu A. Vyskyt jednou za 10–50 let.

Oproti tomu tzv. **antigenní drift neboli posun** představuje pouze menší změny v rámci **téhož sub- typu** (bodové mutace), které jsou dány selekčním tlakem protilátek.

Epidemická chřipka: každoročně se opakující epidemie chřipky jsou podmíněny mírou antigenního driftu na straně jedné a promořeností populace na straně druhé. Způsobují je oba subtypy chřipky A(H1N1 i H3N2) stejně jako typ B.

Pro úplnost je zde na místě vhodné definovat termín „ptačí chřipka“:

Ptačí chřipka byla, je a bude, způsobena pouze typem A, zastoupeno je všech 16 hemaglutininů a 9 neuraminidás, za výjimečných okolností přenosná přímo na člověka, avšak bez dalších adaptačních mechanismů a změn viru nedochází k řetězovému šíření infekce od jednoho postiženého k druhému (tabulka 2).

Spektrum hostitelů chřipkového viru zahrnuje celou řadu ptačích i savčích druhů (3). V savčí říši však byly či jsou pravidelně izolovány jen některé subtypy: od člověka H1N1, H2N2, H3N2, od prasat H1N1, H3N2 a H1N2, od koní H7N7 a H3N8 (4). Vnímaví vůči nákaze chřipkovým virem jsou i někteří savci mořští – veryby a tuleni (5), nakazit se mohou psi, kočky, fretky, norci.

Miliardová populace migrujících vodních ptáků představuje enormně početnou banku všech subtypů chřipkového viru. A právě schopnost chřipkového viru A typu vytvořit mechanismem shiftu pro člověka v podstatě nový virus je příčinou toho, že se pandemie chřipky v lidské historii stále opakují.

V řadě archiválií lze nalézt zmínky o epidemiích, které ve skutečnosti mohly být chřipkovými pandemiemi, a to již od počátku 12. století. Nicméně přesnější údaje se datují až od počátku 18. století. Je pozoruhodné, jak se různé zdroje i různí autoři, často časově velmi vzdáleni, shodují v popisech místa původu pandemií, v charakteristice jednotlivých pandemických vln, v rozdílu v jejich závažnosti a v popisech excesů morbidit i mortality. Časové intervaly mezi pandemiemi 1700–1889 se pohybovaly mezi 50–60 lety, intervaly mezi pandemiemi od roku 1889 pak mezi 10–40 lety. Oblast jihovýchodní Asie a východní oblast Ruska se opakovaně udávají jako místo prvního výskytu pandemického kmene, což odpovídá i našim současným znalostem a názorům. Zdá se nanejvýš pravděpodobné, že v těchto lokalitách vznikly pandemické chřipkové kmeny, které způsobily 10 pandemií v průběhu uplynulých 300 let (2). U obou posledních pandemických kmenů (H2N2 a H3N2) byl doložen reassortment s ptačím virem. Stejný původ se předpokládá i u dalšího pandemického viru. V Číně, kde žije přibližně čtvrtina světové populace a kde především ve venkovských oblastech je velmi těsná koexistence lidí, domácí drůbeže, vepřů a dalších zvířat, stoupá možnost vzniku shiftové varianty chřipkového viru. Ačkoliv se rostoucím počtu obyvatel a zvyšující se migraci nepřisuzuje výrazný vliv na délku interpandemického intervalu, přece jen je patrná tendence k určitému zkrácení. Je stále otázkou, jaký bude další vývoj viru H5N1, který je v posledních letech příčinou historicky bezprecedentního množství epizootií a řady lidských infekcí, které však až na velmi vzácné výjimky stále pochází z přímého kontaktu s nemocnou drůbeží.

Jsme na budoucí pandemii připraveni?

Zkušenosti z předchozích pandemií a také lekce zvaná SARS, která bohužel poněkud bolestně prověřila schopnosti kooperace se Světovou zdravotnickou organizací a schopnosti jednotlivých zasažených států efektivně a racionálně reagovat na rychle progredující krizovou situaci, donutila naprostou většinu vlád k přípravě tzv. pandemických plánů. Již od konce 90. let se pod vedením WHO připravují národní pandemické plány, které odpovídají možnostem konkrétních států a zároveň jsou vytvořeny podle základního vodítka WHO. Česká republika měla svůj Národní pandemický plán (NPP) jako jedna z prvních v Evropě, základní verze byla schválena v roce 2004, přepracovaná a aktualizovaná verze byla schválena usnesením vlády ČR č. 1271 8. 11. 2006. Pandemický plán i příslušné usnesení vlády jsou odborné i laické veřejnosti v plném znění dostupné na www stránkách Ministerstva zdravotnictví: www.mzcr.cz. Pandemická připravenost České republiky byla prověřena kontrolou WHO (World Health Organization) a ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) v loňském roce. Česká republika přistoupila k vytvoření operačních zásob antivirového preparátu Tamiflu, strategie nákupu pandemické monovakcíny je v jednání. Jsme zapojeni do evropského i celosvětového programu epidemiologické bdělosti a sledování cirkulace chřipkového viru. Máme dobře fungující veterinární službu, která svou připravenost prokázala letos v létě při likvidaci dvou epizootických ohnisek viru A (H5N1).

Ačkoliv se naše znalosti o ekologii a epidemiologii chřipkového viru stále rozrůstají, dobu vzniku příští pandemie určit rozhodně nedokážeme. Jistý je pouze ten fakt, že každým rokem jsme nové pandemii blíže. Pouze dobrá a promyšlená příprava umožní výrazně zmírnit zdravotní i sociální dopady této výjimečné situace na společnost.

MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Referenční laboratoř pro chřipku, Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
e-mail: nflucprg@szu.cz

Literatura

1. Beran J, Havlík J. Chřipka. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2005.
2. Lipoldová M. Válka světů a mikrobů Aztékové, Cortez a evropské infekce. Vesmír 2004; 83: 554–557.
3. Potter CW. A history of influenza. Journal of Applied Microbiology 2001; 91: 572–579.

4. Webby RJ, Webster RG. Emergence of influenza A viruses. 2001 Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 1817–1828.
5. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992; 56: 152–179.